

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-17549

(43) 公開日 平成10年(1998) 1月20日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/44			C 0 7 D 209/44	
A 6 1 K 31/40	ABY		A 6 1 K 31/40	ABY
	ACB			ACB
31/44	ABN		31/44	ABN
C 0 7 D 213/74			C 0 7 D 213/74	

審査請求 未請求 請求項の数 6 F D (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-191434

(22) 出願日 平成 8 年(1996) 7 月 2 日

(71) 出願人 000005072

萬有製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号

(72) 発明者 野本 貴史

茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

(72) 発明者 林 恭子

茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

(72) 発明者 川元 博

茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二環性芳香族アミジン誘導体

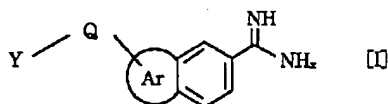
(57) 【要約】

容される塩。

【課題】 血栓、塞栓等に起因する疾病の予防・治療剤の創製。

【解決手段】 一般式

【化 1】

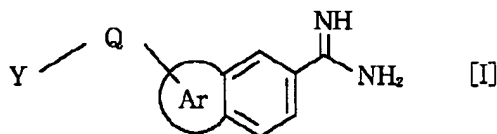


〔式中、Arはベンゼン環又はO、N及びSからなる群より選ばれる1～3個の複素原子を有する複素芳香環を示し、Qは炭素数3～7個のアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基（該アルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基中の水素原子は低級アルキル基、アラルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基で置換されていてもよく、またCH₂はO、NH又はSで置換されていてもよい）を示し、Yは5～10員の窒素原子を少なくとも1個を有する単環性又は二環性の複素環基を示す〕で表される化合物又はその製薬学上許

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



〔式中、Arはベンゼン環又はO、N及びSからなる群より選ばれる1～3個の複素原子を有する複素芳香環を示し、Qは炭素数3～7個のアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基（該アルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基中の水素原子は低級アルキル基、アラルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基で置換されていてもよく、またCH₂はO、NH又はSで置換されていてもよい）を示し、Yは5～10員の窒素原子を少なくとも1個を有する単環性又は二環性の複素環基を示す〕で表される化合物又はその製薬学上許容される塩。

【請求項2】Arがベンゼン環、フラン環、チオフェン環、ピロール環、ピリジン環、オキサゾール環又はチアゾール環である請求項1記載の化合物又はその製薬学上許容される塩。

【請求項3】Yがピリジル基、ジヒドロイソインドリル基又はテトラヒドロイソキノリル基である請求項1記載の化合物又はその製薬学上許容される塩。

【請求項4】Qが $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CH_2CH_2CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C\equiv CCH_2-$ 、 $-C\equiv C-CH_2CH_2-$ 、 $-NHCH_2C\equiv C-$ 、 $-CH_2C\equiv CCH_2NH-$ 、 $-NHCH_2C\equiv CCH_2OCH_2-$ 、 $-OCH_2C\equiv CCH_2NHCH_2-$ （該アルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基中の水素原子はカルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基で置換されていてもよい）である請求項1記載の化合物又はその製薬学上許容される塩。

【請求項5】請求項1記載の一般式〔I〕で表される化合物又はその製薬学上許容される塩を有効成分とする抗血液凝固剤。

【請求項6】請求項1記載の一般式〔I〕で表される化合物又はその製薬学上許容される塩を有効成分とする血栓又は塞栓の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬の分野で有用であり、より具体的には血液の凝固を阻害し、又は血栓若しくは塞栓溶解作用を有する二環性芳香族アミジン誘導体、その製造法及びその用途に関するものである。

【0002】

【従来の技術】血管内に血栓又は塞栓が形成されると正常な血流が維持できなくなり、一過性脳虚血発作、脳梗塞、狭心症、心筋梗塞、血栓性静脈炎、慢性動脈閉塞症等、種々の疾病が発症する。従来、血栓形成抑制剤として抗トロンビン剤の開発が行われてきたが、この抗トロンビン剤は血栓形成抑制作用とともに出血傾向をきたすことが知られており、容易に凝固能をコントロールできるものではなかった。それゆえ、新しい作用機序に基づく、出血傾向をきたす危険の少ない抗凝固剤の開発が望まれていた。そこで、トロンビン阻害作用以外の作用機序に基づく抗凝固剤の開発が行われ、その中からFXa阻害作用に基づく抗凝固剤が、出血傾向が少ないことが見出されてきた。しかし、臨床で用いるに十分な薬剤は開発されておらず、よりFXa阻害活性が強く特異性の高い薬剤の開発が臨床で望まれていた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は既存の抗血液凝固剤の欠点を克服した新規な抗血液凝固剤を提供することを目的とするものである。

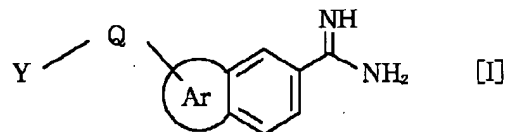
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、一般式〔I〕で表される化合物が優れた抗血液凝固作用を示すことを見いだして本発明を完成した。

【0005】即ち、本発明は新規な一般式

【0006】

【化2】



〔式中、Arはベンゼン環又はO、N及びSからなる群より選ばれる1～3個の複素原子を有する複素芳香環を示し、Qは炭素数3～7個のアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基（該アルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基中の水素原子は低級アルキル基、アラルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基で置換されていてもよく、またCH₂はO、NH又はSで置換されていてもよい）を示し、Yは5～10員の窒素原子を少なくとも1個を有する単環性又は二環性の複素環基を示す〕で表される化合物又はその製薬学上許容される塩、その製造法及び用途に関する。

【0007】本明細書において使用する用語の意味を説明する。

【0008】「O、N及びSからなる群より選ばれる1～3個の複素原子を有する複素芳香環」とは、例えばフラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、オキサゾール、チアゾール環等を意味する。

【0009】炭素数3～7個のアルキレン基とは、炭素原子が直鎖上に3～7個結合しているアルキレン基を意味し、例えば $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)_7-$ 等を挙げることができる。

【0010】炭素数3～7個のアルケニレン基とは、炭素原子が直鎖上に3～7個結合しているアルケニレン基を意味し、例えば $-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-(CH_2)_2CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_3CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_4CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_5CH=CH-$ 、 $-CH=CH(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH(CH_2)_3-$ 、 $-CH=CH(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2CH=CHCH_2-$ 等を挙げることができる。

【0011】炭素数3～7個のアルキニレン基とは、炭素原子が直鎖上に3～7個結合しているアルキニレン基を意味し、例えば $-CH_2C\equiv C-$ 、 $-C\equiv CCH_2-$ 、 $-(CH_2)_2C\equiv C-$ 、 $-(CH_2)_3C\equiv C-$ 、 $-(CH_2)_4CH\equiv CH-$ 、 $-(CH_2)_5C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C(CH_2)_2-$ 、 $-C\equiv C(CH_2)_3-$ 、 $-C\equiv C(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2C\equiv CCH_2-$ 等を挙げることができる。

【0012】低級アルキル基とは、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、ヘキシル基、ペンチル基等を挙げることができる。

【0013】アラルキル基とは、炭素数7～12個のアラルキル基を意味し、例えばベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基等を挙げることができる。

【0014】アルコキシカルボニル基とは、炭素数2～7個のアルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。

【0015】ヒドロキシアルキル基とは、炭素数1～6個のヒドロキシアルキル基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基等を挙げることができる。

【0016】カルボキシアルキル基とは、炭素数2～7個のカルボキシアルキル基を意味し、例えばカルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基、カルボキシブチル基、カルボキシペンチル基等を挙げることができる。

【0017】「5～10員の窒素原子を少なくとも1個を有する単環性又は二環性の複素環基」とはピロリジニル基、ピロリニル基、ピロニル基、ピラゾリル基、ジヒドロインドリル基、ジヒドロイソインドリル基、テトラ

ヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、インドリル基等を挙げることができる。

【0018】次に一般式[I]で用いられている記号の意味を説明する。

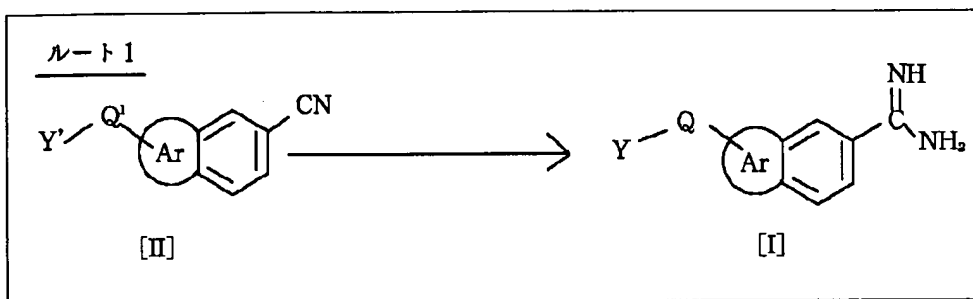
【0019】Arはベンゼン環又はO、N及びSからなる群より選ばれる1～3個の複素原子を有する複素芳香環を示し、例えばベンゼン環、フラン環、チオフェン環、ピロール環、ピリジン環、オキサゾール環、チアゾール環等を挙げることができる。

【0020】Qは炭素数3～7個のアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基(該アルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基中の水素原子は低級アルキル基、アラルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基で置換されていてもよく、また CH_2 はO、NH又はSで置換されていてもよい)を示し、ここに炭素数3～7個のアルキレン基とは、炭素原子が直鎖上に3～7個結合しているアルキレン基を意味し、例えば $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)_7-$ 等を挙げることができ、炭素数3～7個のアルケニレン基とは、炭素原子が直鎖上に3～7個結合しているアルケニレン基を意味し、例えば $-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-(CH_2)_2CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_3CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_4CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_5CH=CH-$ 、 $-CH=CH(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH(CH_2)_3-$ 、 $-CH=CH(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2CH=CHCH_2-$ 等を挙げることができ、炭素数3～7個のアルキニレン基とは、炭素原子が直鎖上に3～7個結合しているアルキニレン基を意味し、例えば $-CH_2C\equiv C-$ 、 $-C\equiv CCH_2-$ 、 $-(CH_2)_2C\equiv C-$ 、 $-(CH_2)_3C\equiv C-$ 、 $-(CH_2)_4CH\equiv CH-$ 、 $-(CH_2)_5C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C(CH_2)_2-$ 、 $-C\equiv C(CH_2)_3-$ 、 $-C\equiv C(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2C\equiv CCH_2-$ 等を挙げることができる。

【0021】そして該アルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基中の水素原子は低級アルキル基、アラルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基で置換されていてもよく、また CH_2 はO、NH又はSで置換されていてもよく、ここに低級アルキル基とは、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、ヘキシル基、ペンチル基等を挙げることができ、アラルキル基とは、炭素数7～12個のアラルキル基を意味し、例えばベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基等を挙げることができ、アルコキシカルボニル基とは、炭素数2～7個のアルコキシカルボニル

【0022】このような基の例としては、 $-(CH_2)_2$
 $CH(Me)-$, $-(CH_2)_3CH(Me)-$, $-(CH_2)_2CH(Et)-$,
 $-(CH_2)_3CH(Et)-$, $-(CH_2)_4CH(Me)-$, $-(CH_2)_5CH(Me)-$,
 $-CH_2CH(Me)CH_2-$, $-(CH_2)_2CH(Me)CH_2-$,
 $-(CH_2)_3CH(Me)CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(Me)CH_2-$,
 $-(CH_2)_5CH(Me)CH_2-$, $-(CH_2)_2CH(CH_2Ph)-$,
 $-(CH_2)_3CH(CH_2Ph)-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2Ph)-$,
 $-(CH_2)_5CH(CH_2Ph)-$, $-CH_2CH(CH_2Ph)CH_2-$,
 $-(CH_2)_2CH(CH_2Ph)CH_2-$, $-(CH_2)_3CH(CH_2Ph)CH_2-$,
 $-(CH_2)_4CH(CH_2Ph)CH_2-$, $-(CH_2)_5CH(CH_2Ph)CH_2-$,
 $-(CH_2)_2CH(CO_2H)-$, $-(CH_2)_3CH(CO_2H)-$,
 $-(CH_2)_4CH(CO_2H)-$, $-(CH_2)_5CH(CO_2H)-$,
 $-CH_2CH(CO_2H)CH_2-$, $-(CH_2)_2CH(CO_2H)CH_2-$,
 $-(CH_2)_3CH(CO_2H)CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2H)CH_2-$,
 $-(CH_2)_5CH(CO_2H)CH_2-$, $-(CH_2)_2CH(CO_2Me)-$,
 $-(CH_2)_3CH(CO_2Et)-$, $-(CH_2)_4CH(CO_2Et)-$,
 $-(CH_2)_5CH(CO_2Et)-$, $-CH_2CH(CO_2Et)CH_2-$,
 $-(CH_2)_2CH(CO_2Et)CH_2-$, $-(CH_2)_3CH(CO_2Et)CH_2-$,
 $-(CH_2)_4CH(CO_2Et)CH_2-$, $-(CH_2)_5CH(CO_2Et)CH_2-$,
 $-(CH_2)_2CH(CH_2OH)-$, $-(CH_2)_3CH(CH_2OH)-$,
 $-(CH_2)_4CH(CH_2OH)-$, $-(CH_2)_5CH(CH_2OH)-$,
 $-CH_2CH(CH_2OH)CH_2-$, $-(CH_2)_2CH(CH_2OH)CH_2-$,
 $-(CH_2)_3CH(CH_2OH)CH_2-$, $-(CH_2)_4CH(CH_2OH)CH_2-$

【化3】

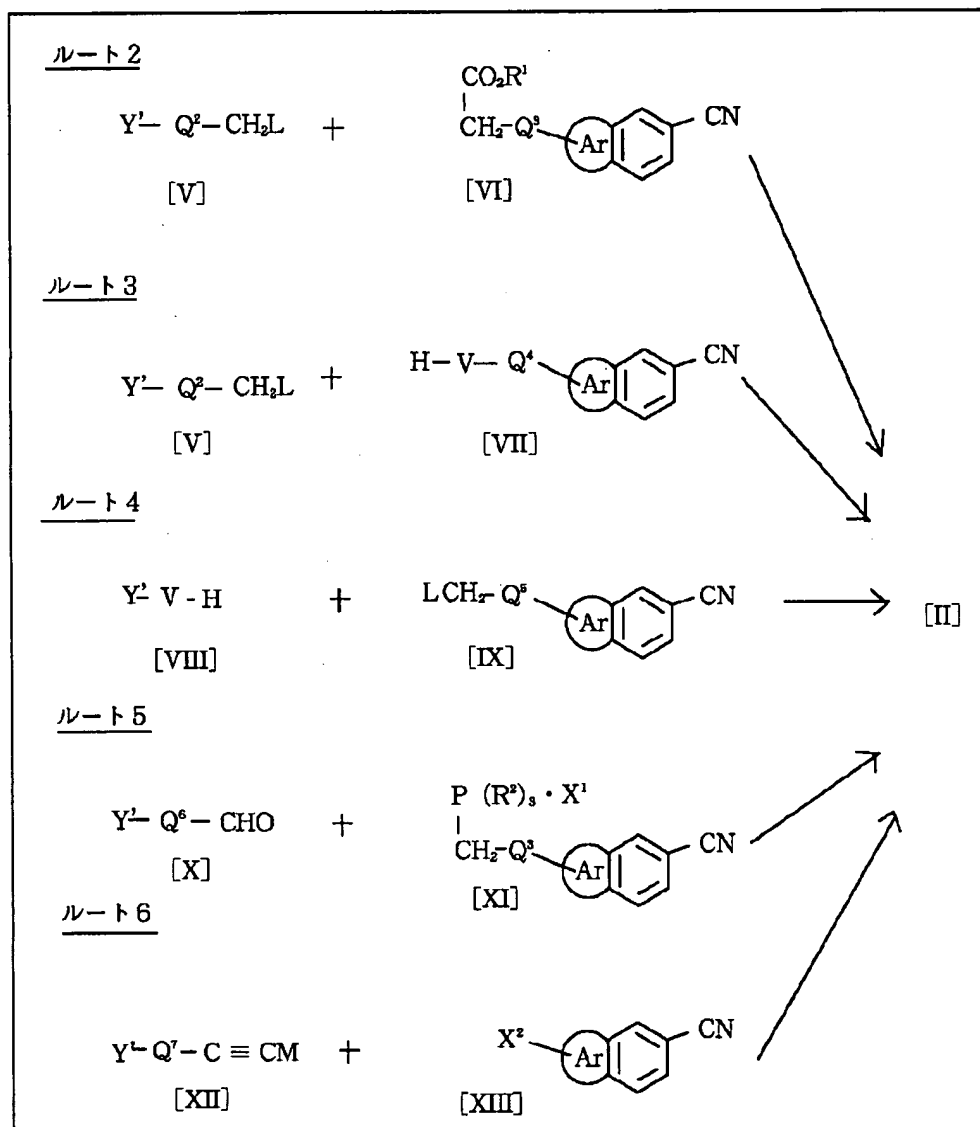


[式中、Ar前記の意味を有し、Q¹はQと同一か又はQ中に存在する官能基が保護された基を示し、Y'はYと同一か又はY中に存在する官能基が保護された基を示す。]

また上記式中の化合物 [I I] は、例えば以下のルート2～6により製造することができる。

【0025】

【化4】



[式中、Ar及びY'は前記の意味を有し、R¹は低級アルキル基を示し、R²はアリール基を示し、Lは脱離基を示し、X¹及びX²はハロゲン原子を示し、Mは水素原子又はトリアルキルスタニル基を示し、Q²は結合、炭素数1～5個のアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を示し、Q³は結合、O、NH、S、炭素

数1～5個のアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を示し、Q⁴は結合、炭素数1～5個のアルコキシカルボニル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を有していてもよいアルキレン基を示し、Q⁵は結合、炭素数1～5個のアルコキシカルボニル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を有していてもよいアルキレン

基、アルケニレン基又はアルキニレン基を示し、Q⁶は結合、炭素数1〜5個のアルコキシカルボニル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を有していてもよいアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を示し、Q⁷は結合、炭素数1〜5個のアルキル基を示し、VはO、NH、保護基-N又はSを示す。]

次に上記合成ルートについて詳細に説明する。

ルート1

シアノ化合物[ⅠⅠ]を本発明の化合物である二環性芳香族アミノ化合物[Ⅰ]に変換する反応は、よく知られた反応であり、通常アルコール性溶媒中、直接塩化水素を反応させるか、又は適当な溶媒に溶かした塩化水素を反応させた後、アンモニアガスを反応させることにより製造することができる。

【0026】こうして得られた化合物にアルコキシカルボニル基、アルコシアルキル基、不飽和結合等を有する場合は、公知の方法、即ち加水分解、アルカリ金属水素化物等を用いる還元、接触還元等の方法により、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、一重結合等に変換することができる。また保護基が存在する場合、通常の方法により除去することができる。

ルート2〜4

ルート2〜4の反応は、式[V]又は[ⅠX]で表される脱離基を有する化合物に、適当な塩基を用いて、式[ⅠⅠ]、[ⅠⅡ]又は[ⅠⅢ]で表される反応させる、いわゆる求核置換反応である。この際に使用される溶媒としてはエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリルアミド等の非プロトン性の極性溶媒、エチルアルコール等のアルコール系溶媒等が使用される。反応温度は、通常-78℃から溶媒の沸点の範囲であるが必要に応じてこの範囲外で行うこともできる。使用できる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ性炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ水酸化物、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウム、ヘキサメチルジシラザンリチウム塩等の塩基を用いることができる。反応時間は、通常30分から4日間であり。また脱離性基としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、メシル基、トシル基等のアルキル又はアリールスルホニルオキシ基等を挙げることができる。

ルート5

ルート5はいわゆるウィッティッヒ反応であり、化合物[X]と化合物[ⅠⅠ]をその存在下に適当な塩基を加えるか、又は化合物[ⅠⅠ]と塩基を反応させてイリド化合物を生成させた後化合物[X]を反応させることにより行うことができる。反応は通常、エチルエーテル、テ

トラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン等の溶媒を用いて行われ、反応温度は0℃から溶媒の沸点の範囲であり、反応時間は通常30分から24時間であるが必要に応じてこの範囲外で行うこともできる。

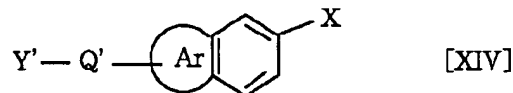
ルート6

ルート6はアセチレン化合物[ⅠⅠⅠ]とハロゲン化芳香族化合物[ⅠⅠⅡ]とのカップリング反応であり、適当なパラジウム触媒の存在下に行われる。パラジウム触媒としてはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等が挙げられ、好適には、ヨウ化第一銅等の銅鉛、ジエチルアミン等の塩基を用いて行われる。

【0027】また本発明の化合物は、一般式

【0028】

【化5】



で表される化合物(必要に応じて存在する官能基を保護する)のXで表されるハロゲン原子を通常の方法によりシアノ基に変換した後、シアノ基をアミノ基に変換し、必要に応じて保護基を除去することによっても製造することができる。

薬理試験

(1) ヒト活性化血液凝固第X因子(f. Xa)阻害活性の測定

各濃度に調整した検体のジメチルスルホキシド溶液3μlを0.16μg/mlヒト活性化血液凝固第X因子(American Diagnostical Inc.)のpH7.4のヘブスー水酸化ナトリウム緩衝生理食塩水(HBS)150μlと混合し、37℃で3分間インキュベートした。0.4mM合成基質S-2765(第一化学薬品)のHBS溶液150μlを加え反応を開始し、37℃で5分間インキュベートした。50μlの50%酢酸を加えて酵素反応を停止させ、405nmにおける吸光度を測定した。酵素反応を50%阻害する時の検体濃度(IC₅₀)を求めこれをヒト活性化血液凝固第X因子阻害活性の指標とした。本発明化合物のヒト活性化血液凝固第X因子(f. Xa)阻害活性を表1に示した。

(2) ヒトトロンビン阻害活性の測定

各濃度に調整した検体のジメチルスルホキシド溶液3μlを0.0067μg/mlヒトトロンビン(Sigma)のpH7.4のヘブスー水酸化ナトリウム緩衝生理食塩水(HBS)150μlと混合し、37℃で3分間インキュベートした。0.2mM合成基質S-2238(第一化学薬品)のHBS溶液150μlを加え、37℃で15分間インキュベートした。50μlの50%酢酸を加えて酵素反応を停止させ405nmにおける吸光度を測定した。酵素反応を50%阻害する時の検体濃度

(IC_{50})を求めこれをヒトロンビン阻害活性を指標とした。本発明化合物のヒトロンビン阻害活性を表1に示した。

【0029】
【表1】

表1

	FXa阻害作用 IC_{50} (μM)	トロンビン阻害作用 IC_{50} (μM)
実施例1の化合物	0.28	>100
実施例2の化合物	0.77	>100
実施例6の化合物	0.56	>100
実施例9の化合物	0.48	>100
実施例10の化合物	0.23	>100
実施例11の化合物	0.32	>100
実施例12の化合物	0.52	>100

このように本発明の化合物は優れた血液凝固第Xa因子阻害作用を有することから、血栓、塞栓等に由来する各種の疾患に対する予防・治療剤として使用することができる。

【0030】医薬として本発明の化合物を使用する際には、当分野で公知の固体又は液体の賦形剤担体と混合し、非経口投与、経口投与又は外部投与に適した医薬製剤の形で使用することができる。そのような医薬製剤としては、例えば注射剤、吸入剤、シロップ剤若しくは、乳剤等の液剤、例えば錠剤、カプセル若しくは粒剤等の固形剤等が挙げられる。また、これらの製剤には必要に応じて助剤、安定剤、浸潤剤、乳化剤、吸収剤又は界面活性剤等の通常使用される点下剤が含まれていてもよい。添加剤としては注射用蒸留水、リンゲル液、グルコース、ショ糖、とうもろこし澱粉、ステアリン酸マグネシウム又はタルク等が挙げられる。

【0031】血液凝固阻害物質としての本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、及び治療する患者の容態等に応じて異なるが、成人に対する代表的な投与方法は経口投与又は非経口投与であり、成人患者に対して投与の場合、1日あたり0.1~100mg/Kg体重であり、非経口投与の場合、1日あたり0.01~10mg/Kg体重である。以下に実施例及び参考例を挙げて本発明を具体的に説明するが、もとより本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

【0032】

【発明の実施の形態】

【0033】

【実施例】

実施例1

(E)-2-(7-アミジノ-2-ナフチル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンテン酸エチルエステル 二塩酸塩

(1) (E)-5-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-(7-シアノ-2-ナフチル)-4-ペンテン酸エチルエステルの合成
アルゴン雰囲気下、ヘキサメチルホスホリルアミド(1.1ml)、ヘキサメチルジシラザンリチウムアミド(0.1ml)のテトラヒドロフラン(0.9ml)溶液に-78℃で7-シアノ-2-ナフチル酢酸エチルエステル(263mg)のテトラヒドロフラン(2.0ml)溶液を滴下し、30分攪拌した。続いて(E)-1-ブプロモ-3-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-プロペン(375mg)のテトラヒドロフラン(2.0ml)溶液を加えた。-78℃で1時間攪拌した後、ゆっくりと室温に上げ一晩攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、(E)-5-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-(7-シアノ-2-ナフチル)-4-ペンテン酸エチルエステル(360mg)を得た。

(2) (E)-5-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-(7-シアノ-2-ナフチル)-4-ペンテン酸エチルエステル(180mg)のエタノール(2.0ml)溶液に4N塩酸-ジオ

キサン(8.0ml)を加え、室温下一晩攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣をエタノール(7.0ml)に溶解し、氷冷下アンモニアガスを飽和させた後、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣を逆層カラムクロマトグラフィー(水-テトラヒドロフラン)にて精製し、目的物を含む部分に少量の希塩酸を加えて濃縮乾固して、表題化合物(139mg)を得た。

【0034】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CD_3OD): 1.16(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.80(1H, m), 3.05(1H, m), 4.03(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.13(2H, m), 4.55(4H, s), 6.28(1H, m), 6.50(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.25-7.38(3H, m), 7.70-7.80(2H, m), 7.98-8.10(3H, m), 8.41(1H, s), 8.86(b rs), 9.37(b rs)

実施例2

2-(7-アミジノ-2-ナフチル)-5-(イソインドリン-5-イル)ペンタン酸エチルエステル 二塩酸塩

(E)-2-(7-アミジノ-2-ナフチル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンテン酸エチルエステル 二塩酸塩(13mg)のエタノール(2.0ml)溶液に10%パラジウム-炭素触媒(10mg)を加え、水素気流中、常圧下、室温で、6時間激しく攪拌した。反応液から触媒を濾別し、濾液に少量の希塩酸を加えて減圧乾固し、表題化合物(11mg)を得た。

【0035】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CD_3OD): 1.16(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.50-1.75(2H, m), 1.80-1.95(1H, m), 2.10-2.25(1H, m), 2.69(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.85(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.11(2H, m), 4.56(4H, s), 7.16-7.20(2H, m), 7.29(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.64(1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78(1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, $J=8.5\text{Hz}$), 7.96(1H, s), 7.98(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.40(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$)

実施例3

(E)-2-(7-アミジノ-2-ナフチル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンテン酸 二塩酸塩

(E)-2-(7-アミジノ-2-ナフチル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンテン酸エチルエステル 二塩酸塩(70mg)の6N HCl(2.0ml)溶液を室温下一晩攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣をHP-20カラムクロマトグラフィー(水-ア

セトニトリル) 続いてセファデックスLH-20カラムクロマトグラフィー(エタノール)にて分離精製し、目的物を含む部分に少量の希塩酸を加えて濃縮乾固し、表題化合物(139mg)を得た。

【0036】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CD_3OD): 2.72-2.85(1H, m), 3.00-3.12(1H, m), 3.98(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.55(4H, s), 6.27(1H, dt), 6.48(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.28-7.34(3H, m), 7.73-7.79(2H, m), 7.95-8.10(3H, m), 8.42(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)

実施例4

2-(7-アミジノ-2-ナフチル)-5-(イソインドリン-5-イル)ペンタン酸 二塩酸塩

2-(7-アミジノ-2-ナフチル)-5-(イソインドリン-5-イル)ペンタン酸エチルエステル 二塩酸塩(9.9mg)の6N HCl(2.0ml)溶液を室温で1時間、50℃で5時間攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣を逆層カラムクロマトグラフィー(水-メタノール)にて分離精製し、目的物を含む部分に少量の希塩酸を加えて濃縮乾固し、表題化合物(5.2mg)を得た。

【0037】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CD_3OD): 1.50-1.90(3H, m), 2.10-2.25(1H, m), 2.69(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.73(1H, bt), 4.54(4H, s), 7.15-7.28(3H, m), 7.68-7.76(2H, m), 7.92-8.00(2H, m), 8.05(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.37(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$)

低分解能 FAB-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ として: 388

実施例5

(E)-2-(5-アミジノベンゾフラン-2-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンテン酸エチルエステル 二塩酸塩

(1) (E)-5-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-(5-シアノベンゾフラン-2-イル)-4-ペンテン酸エチルエステルの合成

(E)-3-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-1-ブロモ-2-プロペン(70mg)とエチル 2-(5-シアノベンゾフラン-2-イル)アセテート(107mg)を用い、実施例1に記載の方法と同様の方法で(E)-5-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-(5-シアノベンゾフラン-2-イル)-4-ペンテン酸エチルエステル(60mg)を得た。

(2) (E)-5-(N-tert-ブチルオキシカルボニル

イソインドリン-5-イル)-2-(5-シアノベンゾフラン-2-イル)-4-ペンテン酸エチルエステル (48mg) を用い、実施例1に記載の方法と同様の方法で (E)-2-(5-アミジノベンゾフラン-2-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンテン酸エチルエステル 二塩酸塩 (29mg) を得た。

【0038】¹H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6): 1.13 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.92 (2H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.27 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.43 (4H, t, J=5.6 Hz), 6.27 (1H, dt, J=16 Hz, 7.0 Hz), 6.53 (1H, d, J=16 Hz), 7.04 (1H, s), 7.30 (2H, s), 7.36 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.10 (1H, s), 9.05 (2H, brs), 9.33 (2H, brs), 9.8 (2H, brs).

低分解能 FAB-MS $[M+H]^+$ として: 404

実施例6

(E)-2-(5-アミジノベンゾフラン-2-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンテン酸二塩酸塩

(E)-2-(5-アミジノベンゾフラン-2-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンテン酸エチルエステル 二塩酸塩 (15mg) を用い、実施例3と同様の方法で表題化合物 (13mg) を得た。

【0039】¹H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6): 2.75-3.0 (2H, m), 4.13 (1H, t, J=7.1 Hz), 4.43 (4H, brs), 6.27 (1H, dt, J=15 Hz, 7.7 Hz), 6.50 (1H, d, J=15 Hz), 7.00 (1H, s), 7.30 (2H, s), 7.36 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.08 (1H, s), 8.92 (2H, s), 9.28 (2H, s), 9.5 (2H, brs)

低分解能 FAB-MS $[M+H]^+$ として: 376

実施例7

2-(5-アミジノベンゾフラン-2-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンタン酸エチルエステル 二塩酸塩

(1) 5-(N- α -ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-(5-シアノベンゾフラン-2-イル)-4-ペンタン酸エチルエステルの合成

(E)-5-(N- α -ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-(5-シアノベンゾフラン-2-イル)-4-ペンテン酸エチルエステル (92mg)

g) を用い、実施例2と同様の方法で還元し 5-(N- α -ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-(5-シアノベンゾフラン-2-イル)ペンタン酸エチルエステル (92mg) を得た。

(2) 2-(5-シアノベンゾフラン-2-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンタン酸エチルエステル (91mg) を用い、実施例1と同様にして 2-(5-アミジノベンゾフラン-2-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)ペンタン酸エチルエステル 二塩酸塩 (61mg) を得た。

【0040】¹H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6): 1.13 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.55 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.11 (3H, q, J=7.1 Hz), 4.43 (4H, brs), 6.99 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.18 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.6 Hz, 2.1 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.09 (1H, s), 8.96 (2H, brs), 9.31 (2H, brs), 9.58 (2H, brs)

低分解能 FAB-MS $[M+H]^+$ として: 406

実施例8

2-(5-アミジノベンゾフラン-2-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)ペンタン酸二塩酸塩
2-(5-アミジノベンゾフラン-2-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンタン酸エチルエステル 二塩酸塩 (45mg) を用い、実施例3と同様の方法で表題化合物 (14mg) を得た。

【0041】¹H-NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6): 1.54 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.97 (1H, t, J=7.0 Hz), 4.43 (4H, brt, J=5.3 Hz), 6.95 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=7.9 Hz, 1.3 Hz), 7.19 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.69 (1H, dd, J=7.7 Hz, 1.7 Hz), 7.79 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.09 (1H, s), 8.99 (2H, brs), 9.32 (2H, brs), 9.67 (2H, brs)

低分解能 FAB-MS $[M+H]^+$ として: 378

実施例9

2-(5-アミジノベンゾフラン-2-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンタン酸エチルエステル 二塩酸塩

(1) 5-(N- α -ブチルオキシカルボニルイソイン

ドリリン-5-イル)-2-(5-シアノベンゾフラン-2-イル)-4-ペンチン酸エチルエステルの合成

3-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-1-ブromo-2-プロピン(103mg)とエチル 2-(5-シアノベンゾフラン-2-イル)アセテート(204mg)を用い、実施例1と同様の方法で5-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-(5-シアノベンゾフラン-2-イル)-4-ペンチン酸エチルエステル(92mg)を得た。

(2) 5-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-(5-シアノベンゾフラン-2-イル)-4-ペンチン酸エチルエステル(188mg)を用い、実施例1と同様の方法で表題化合物(132mg)を得た。

【0042】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6): 1.16 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.19 (2H, m), 4.17 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.44 (5H, brm), 7.13 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=8.6$ Hz, 1.8 Hz), 7.84 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.13 (1H, s), 8.95 (2H, brs), 9.31 (2H, brs), 9.62 (2H, brs).

低分解能 FAB-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ として: 402

実施例10

2-(5-アミジノベンゾフラン-2-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンチン酸 二塩酸塩

2-(5-アミジノベンゾフラン-2-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンチン酸エチルエステル 二塩酸塩(131mg)を用い、実施例3と同様の方法で表題化合物(36mg)を得た。

【0043】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6): 3.14 (2H, m), 4.29 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 4.44 (4H, brm), 7.09 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.0 Hz), 7.83 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.13 (1H, s), 9.03 (2H, brs), 9.34 (2H, brs), 9.8 (2H, brs)

低分解能 FAB-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ として: 374

実施例11

(E)-2-(5-アミジノベンゾ[b]チオフェン-

2-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンチン酸エチルエステル 二塩酸塩

(1) (E)-5-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-(5-シアノベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-ペンチン酸エチルエステルの合成

3-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-1-ブromo-2-プロピン(77mg)とエチル 2-(5-シアノベンゾ[b]チオフェン-2-イル)アセテート(80mg)を用い、実施例1と同様の方法で(E)-5-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-(5-シアノベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-ペンチン酸エチルエステル(111mg)を得た。

(2) (E)-5-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-(5-シアノベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-ペンチン酸エチルエステル(50mg)を用い、実施例1と同様の方法で表題化合物(27mg)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CD_3OD): 1.21 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.87 (1H, quintet, $J=7.2$ Hz), 3.03 (1H, quintet, $J=7.2$ Hz), 4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.28 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 4.57 (4H, s), 6.29 (1H, dt, $J=15.6$, 7.2 Hz), 6.53 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.33 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.25 (1H, s), 8.78 (2H, brs), 9.25 (2H, brs)

低分解能 FAB-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ として: 420

実施例12

(E)-2-(5-アミジノベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンチン酸 二塩酸塩

(E)-2-(5-アミジノベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-(イソインドリン-5-イル)-4-ペンチン酸エチルエステル(24mg)を用い、実施例3と同様の方法で表題化合物(16mg)を得た。

【0044】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CD_3OD): 2.75 (1H, quintet, $J=7.2$ Hz), 2.97 (1H, quintet, $J=7.2$ Hz), 3.96 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 4.55 (4H, s), 6.32 (1H, dt, $J=16.1$, 7.2 Hz), 6.50 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.25-7.38 (4H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.15 (1H, s)

低分解能 FAB-MS $[M+H]^+$ として: 392

実施例13

1-[N-(4-ピリジル)アミノ]-4-(7-シアノ-2-ナフチル)メチルオキシ-2-ブチン 二塩

酸塩

(1) 1-[N- α -ブチルオキシカルボニル-N-(4-ピリジル)アミノ]-4-(7-シアノ-2-ナフチル)メチルオキシ-2-ブチンの合成

1-(7-シアノ-2-ナフチル)メチルオキシ-4-ヒドロキシ-2-ブチン(136mg)の酢酸エチル(5ml)溶液に氷冷下、トリエチルアミン(107 μ l)、次いでメタンスルホンクロライド(60 μ l)を加え30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去しメシル体を得た。別の反応容器にアルゴン雰囲気下、4- α -ブチルオキシカルボニルアミノピリジン(150mg)のジメチルホルムアミド(3ml)溶液に室温下60%油性水素化ナトリウムを加え1.5時間攪拌した。これに前述で合成したメシル体のジメチルホルムアミド溶液(7ml)とよう化カリウム(200mg)を加え、さらに15時間室温で攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水及び飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、1-[N- α -ブチルオキシカルボニル-N-(4-ピリジル)アミノ]-4-(7-シアノ-2-ナフチル)メチルオキシ-2-ブチン(137mg)を得た。

(2) 1-[N- α -ブチルオキシカルボニル-N-(4-ピリジル)アミノ]-4-(7-シアノ-2-ナフチル)メチルオキシ-2-ブチンのエタノール(2ml)溶液に4N塩酸-ジオキサン(20ml)を加え、室温下4日間攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣をエタノール(20ml)に溶解し、氷冷下アンモニアガスを飽和させた後、室温で2日間攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣をHP-20カラムクロマトグラフィー(水-メタノール)で分離精製し、表題化合物(115mg)を得た。

【0045】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6 , 80°C): 4.25 (2H, m), 4.31 (2H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 4.74 (2H, s), 6.97 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.18 (2H, m), 8.53 (1H, m), 8.98 (1H, brs), 9.25 (4H, brs)

低分解能 FAB-MS $[M+H]^+$ として: 345

実施例14

4-(7-シアノ-2-ナフチル)-1-[N-(4-ピリジル)アミノ]-2-ブチン

(1) 4-(7-シアノ-2-ナフチル)-1-[N- α -ブチルオキシカルボニル-N-(4-ピリジル)アミノ]-2-ブチンの合成

アルゴン雰囲気下、4-[N- α -ブチルオキシカルボニル-N-(2-プロピニル)アミノ]ピリジン(150mg)、テトラヒドロフラン(2ml)溶液に-78°Cで1.6Mブチルリチウムテトラヒドロフラン溶液(0.33ml)を加え-78°Cで5分間0°Cで20分間攪拌した。反応液を再び-78°Cに冷却しトリブチルチンクロライド(0.14ml)を加えたのち、0°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン(2:1)150mlに溶解し、セライト[®]₁を通過した後溶媒留去した。得られた残渣と7-シアノ-2-ブロモメチルナフタレン(106mg)のトルエン(4ml)溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(30mg)を加え、アルゴン雰囲気下1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、飽和ふっ化カリウム溶液を加え、30分間攪拌した。不溶物をセライト[®]を通過し、濾液を飽和ふっ化カリウム溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、4-(7-シアノ-2-ナフチル)-1-[N- α -ブチルオキシカルボニル-N-(4-ピリジル)アミノ]-2-ブチン(62mg)を得た。

(2) 4-(7-シアノ-2-ナフチル)-1-[N- α -ブチルオキシカルボニル-N-(4-ピリジル)アミノ]-2-ブチン(60mg)のエタノール(1ml)溶液に4N塩酸-ジオキサン(10ml)を加え、室温下4日間攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣をエタノール(10ml)に溶解し、氷冷下アンモニアガスを飽和させた後、室温で3日間攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣をHP-20カラムクロマトグラフィー(水-メタノール)続いてセファデックスLH-20カラムクロマトグラフィー(メタノール)にて分離精製し、表題化合物(14mg)を得た。

【0046】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6 , 80°C): 3.89 (2H, m), 4.25 (2H, m), 6.99 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=2.1, 7.8\text{Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$), 7.98 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.18 (2H, m), 8.48 (1H, m), 8.85 (1H, brs), 9.30 (4H, brs)

低分解能 FAB-MS $[M+H]^+$ として: 315

参考例1

(7-シアノ-2-ナフチル)酢酸 エチルエステル

7-シアノ-2-ナフタレンカルボン酸(583mg)のトルエン(10ml)溶液に氷冷下で塩化チオニル(0.64ml)を滴下し、2時間加熱還流した後、溶媒留去した。残渣をテトラヒドロフランに溶解し、ジアゾメタン(352mg)とトリエチルアミン(0.15ml)のエーテル溶液(12ml)に、氷冷下で加え2時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。析出した結晶を濾去し、溶媒を留去した後、得られた残渣をエタノール(10ml)に溶解し、65-85℃で加熱しながら酸化銀(I)(612mg)を少しずつ加えた。反応終了後、反応液をセライト濾過し、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)に付し、表題化合物(139mg)を得た。

【0047】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CDCl_3): 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.80 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.57-7.61 (2H, m), 7.84-7.92 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.19 (1H, s)

低分解能 FAB-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ として: 240

参考例2

2-(5-シアノベンゾ[b]チオフェン-2-イル)酢酸エチルエステル

参考例1と同様の方法により表題化合物を得た。

【0048】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CDCl_3): 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.94 (2H, s), 4.23 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.03 (1H, s)

参考例3

2-(5-シアノベンゾフラン-2-イル)酢酸エチルエステル

参考例1と同様の方法により表題化合物を得た。

【0049】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CDCl_3): 1.30 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.86 (2H, s), 4.23 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.72 (1H, s), 7.50-7.57 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$)

参考例4

3-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン

-5-イル)-1-ブromo-2-プロピン

5-ブromoイソインドリン(1.1g)のジオキサン(30ml)溶液にトリエチルアミン(1.2ml)、N,N-ジメチルアミノピリジン(132mg)及びジ-tert-ブチルジカーボネート(1.84g)を加え一晩攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、1M硫酸水素カリウム、水、飽和食塩水にて洗浄する。芒硝乾燥後、濾過溶媒留去し得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-tert-ブチルオキシカルボニル-5-ブromoイソインドリン(1.2g)を得た。N-tert-ブチルオキシカルボニル-5-ブromoイソインドリン(410mg)及び2-プロピン-1-オール(0.16ml)のピロリジン(15ml)溶液を窒素ガスにて脱気し、85℃に加熱する。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(82mg)を加え85℃にて17時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、1M硫酸水素カリウム、飽和食塩水にて洗浄する。芒硝乾燥後、濾過溶媒留去し得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-プロピン-1-オール(257mg)を得た。3-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2-プロピン-1-オール(192mg)と四臭化炭素(469mg)のジクロロメタン(7ml)溶液を0℃に冷却し、トリフェニルホスフィン(370mg)を加え、室温にて30分攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出し有機層を分離後飽和食塩水で洗浄する。芒硝乾燥後、濾過溶媒留去し得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-(N-tert-ブチルオキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-1-ブromo-2-プロピン(228mg)を得る。

【0050】 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$): 1.52 (9H, s), 4.16 (2H, s), 4.60-4.70 (4H, m), 7.15-7.40 (3H, m)

低分解能 FAB-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ として 358及び360

【0051】

【発明の効果】本発明の化合物は、血液凝固第Xa因子阻害活性を有し、血栓、塞栓等に起因する疾病の予防・治療剤として有用である。

【0052】

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C O 7 D 405/06	2 0 9		C O 7 D 405/06	2 0 9
409/06	2 0 9		409/06	2 0 9
// C O 7 D 307/79			307/79	
333/60			333/60	

(72)発明者 佐藤 禎之	(72)発明者 宮地 満
茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株	茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株
式会社つくば研究所内	式会社つくば研究所内
	(72)発明者 高榎 陽子
	茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株
	式会社つくば研究所内